

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire CARD1	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après A DONNER	
Demande internationale n° PCT/FR 00/ 01718	Date du dépôt international (jour/mois/année) 21/06/2000	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 22/06/1999
Déposant BIOMERIEUX S.A.		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.



Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

- a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.



la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

- b. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :



contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.



déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.



remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.



remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.



La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.



La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).
3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le **titre**,

le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.



Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'**abrégi**,

le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant



le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure **des dessins** à publier avec l'abrégi est la Figure n°

suggérée par le déposant.



parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.



parce que cette figure caractérise mieux l'invention.



Aucune des figures n'est à publier.

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 B01L3/00 C12Q1/68

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 B01L G01N

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 5 863 502 A (SOUTHGATE PETER DAVID ET AL) 26 janvier 1999 (1999-01-26) cité dans la demande colonne 14, ligne 30 - ligne 44; figures 3,4 colonne 17, ligne 42 - ligne 64; figure 8A colonne 33, ligne 27 - ligne 34 ---	1,5,13
Y	EP 0 402 994 A (EASTMAN KODAK CO) 19 décembre 1990 (1990-12-19) colonne 4, ligne 30 - colonne 5, ligne 52; figures 1,2 colonne 6, ligne 45 - colonne 7, ligne 30; figures 1,2 --- -/--	1,5,13



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

6 octobre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

16/10/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Hocquet, A

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 5 863 801 A (SOUTHGATE PETER DAVID ET AL) 26 janvier 1999 (1999-01-26)	1,5,13
A	colonne 16, ligne 8 - ligne 24 colonne 21, ligne 10 - ligne 58; figure 9 ---	12
A	US 4 390 499 A (CURTIS HUNTINGTON W ET AL) 28 juin 1983 (1983-06-28) colonne 7, ligne 13 - colonne 8, ligne 9; figure 3 ---	1
A	US 5 660 370 A (WEBSTER MILO E) 26 août 1997 (1997-08-26) colonne 8, ligne 25 - ligne 65; figures 11,14 ---	1
A	US 5 856 174 A (FODOR STEPHEN P A ET AL) 5 janvier 1999 (1999-01-05) colonne 16, ligne 65 - colonne 17, ligne 16; figure 2B colonne 17, ligne 50 - colonne 18, ligne 45; figure 3 colonne 21, ligne 53 - colonne 23, ligne 26; figure 6 colonne 28, ligne 3 - ligne 23 colonne 29, ligne 64 - colonne 30, ligne 15 colonne 31, ligne 1 - ligne 7; figure 6 ---	1,5,13
A	ZDEBLICK ET AL.: "thermopneumatically actuated microvalves and integrated electrofluidic circuits" SOLID-STATE SENSOR AND ACTUATOR WORKSHOP, 13 - 16 juin 1994, pages 251-255, XP000889674 usa page 254, colonne 2, alinéa 4 - page 255, colonne 1, alinéa 1; figure 8 ---	13
A	EP 0 875 291 A (BIO MERIEUX VITEK INC) 4 novembre 1998 (1998-11-04) colonne 20, ligne 46 - colonne 21, ligne 27; figures 41-45 colonne 22, ligne 4 - colonne 23, ligne 35; figures 46,47 ---	1,5
A	US 4 607 526 A (BACHENHEIMER BERNARD O ET AL) 26 août 1986 (1986-08-26) colonne 5, ligne 31 - ligne 56; figures 2,3 -----	1,6,14
A		1,6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/01718

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5863502	A	26-01-1999	AU 1825197 A WO 9727324 A	20-08-1997 31-07-1997
EP 0402994	A	19-12-1990	US 5089233 A CA 1329698 A CA 2016981 A,C CA 2016982 A,C DE 69014423 D DE 69014423 T DE 69015006 D DE 69015006 T DE 69030122 D DE 69030122 T EP 0402995 A EP 0606961 A HK 134995 A JP 3019700 A JP 3089939 A KR 152656 B SG 16695 G US 5460780 A	18-02-1992 24-05-1994 12-12-1990 12-12-1990 12-01-1995 07-09-1995 26-01-1995 03-08-1995 10-04-1997 10-07-1997 19-12-1990 20-07-1994 01-09-1995 28-01-1991 15-04-1991 01-10-1998 18-08-1995 24-10-1995
US 5863801	A	26-01-1999	AU 3232197 A WO 9747967 A	07-01-1998 18-12-1997
US 4390499	A	28-06-1983	NONE	
US 5660370	A	26-08-1997	NONE	
US 5856174	A	05-01-1999	AU 6404996 A EP 0843734 A JP 11509094 T WO 9702357 A US 6043080 A US 5922591 A	05-02-1997 27-05-1998 17-08-1999 23-01-1997 28-03-2000 13-07-1999
EP 0875291	A	04-11-1998	US 5786182 A US 5989499 A AU 5706999 A AU 709647 B AU 6370198 A BR 9801509 A CA 2234183 A JP 11341975 A JP 2942242 B JP 11004678 A	28-07-1998 23-11-1999 23-12-1999 02-09-1999 05-11-1998 11-01-2000 02-11-1998 14-12-1999 30-08-1999 12-01-1999
US 4607526	A	26-08-1986	CA 1253413 A JP 61155838 A	02-05-1989 15-07-1986

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

6 T

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference CARD1	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR00/01718	International filing date (day/month/year) 21 June 2000 (21.06.00)	Priority date (day/month/year) 22 June 1999 (22.06.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC B01L 3/00		
Applicant BIOMERIEUX S.A.		

- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

 These annexes consist of a total of 4 sheets.

- This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 05 December 2000 (05.12.00)	Date of completion of this report 02 October 2001 (02.10.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/01718

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
 pages 1-18, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages 1-19, filed with the letter of 14 September 2001 (14.09.2001)
- ☒ the drawings:
 pages 1/5-5/5, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 00/01718

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-19	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-19	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-19	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Compared to document US-A-5 863 502, which is the closest prior art and describes a card-type assay devi having a number of parallel reaction circuits, the main novel feature of Claim 1 is that the arrangement of valves for each level is constant for all the reaction circuits. This feature makes the card easier to use by optimizing the arrangement of the valves. None of the documents cited in the international search report addresses this specific problem or suggests the solution. Claim 1 is therefore considered to define a non-obvious alternative and meets the requirements of PCT Article 33(2) and (3). The same reasoning is valid for independent Claim 9, which relates to a device specifically designed for implementation of the claimed card by means of actuators that can be actuated separately. The industrial applicability is obvious (PCT Article 33(4)).

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

29 doit

Expéditeur: l'ADMINISTRATION CHARGÉE DE
L'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

Destinataire:

BONNEAU, Gérard
CABINET BONNEAU
Les Taissounières HB3
1681, route des Dolines
06560 SOPHIA ANTIPOLIS
FRANCE

PCT

OPINION ECRITE

(règle 66 du PCT)

Date d'expédition
(jour/mois/année) 29.06.2001

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
CARD1

DELAÏ DE REPONSE 2 mois à compter
de la date d'expédition indiquée ci-dessus

Demande internationale n°
PCT/FR00/01718

Date du dépôt international (jour/mois/année)
21/06/2000

Date de priorité (jour/mois/année)
22/06/1999

Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB

B01L3/00

Déposant

BIOMERIEUX S.A. et al.

1. La présente opinion écrite est la **première** opinion de cette nature rédigée par l'administration chargée de l'examen préliminaire international.

2. La présente opinion contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants:

- I ☒ Base de l'opinion
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☒ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

3. Le déposant est **invité à répondre** à la présente opinion.

Quand? Voir le délai indiqué plus haut. Le déposant peut, avant l'expiration de ce délai, en demander la prorogation à l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 66.2.d).


Comment? En présentant une réponse par écrit, accompagnée le cas échéant, de modifications, conformément à la règle 66.3. Pour la forme et la langue des modifications, voir les règles 66.8 et 66.9.

En outre: Pour une possibilité additionnelle de présenter des modifications, voir la règle 66.4. Pour l'obligation faite à l'examineur de prendre en considération des modifications ou des arguments, voir la règle 66.4 bis. Pour une communication officielle avec l'examineur, voir la règle 66.6.

En l'absence de réponse, le rapport d'examen préliminaire international sera établi sur la base de la présente opinion.

4. La date limite d'établissement du rapport d'examen préliminaire international conformément à la règle 69.2 est le: 22/10/2001.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:

 Office européen des brevets
D-80298 Munich
Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Fonctionnaire autorisé / Examineur

Tiercet, M

Agent des formalités (y compris prolongation de délais)

Ipinazar, P

N° de téléphone +49 89 2399 8131



OPINION ECRITE

Demande internationale n° PCT/FR00/01718

I. Base de l'opinion

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans la présente opinion, comme "initialement déposées"*) :

Description, pages:

1-18 version initiale

Revendications, N°:

1-20 reçue(s) le 18/06/2001 avec la lettre du 13/06/2001

Dessins, feuilles:

1/5-5/5 version initiale

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

OPINION ECRITE

Demande internationale n° PCT/FR00/01718

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n°s :
- ☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

- | | |
|---|----------------------|
| 1. Déclaration | |
| Nouveauté (N) | Revendications 1, 10 |
| Activité inventive (IS) | Revendications 1, 10 |
| Possibilité d'application industrielle (IA) | Revendications |

2. Citations et explications
voir feuille séparée

VII. Irrégularités dans la demande internationale

Les irrégularités suivantes, concernant la forme ou le contenu de la demande internationale, ont été constatées :
voir feuille séparée

Ad V:

1. Comme D2, figures 2A-2C et description colonne 11, lignes 28-64 décrit l'usage d'un film flexible recouvrant une carte d'analyse comme moyen de fermeture d'un canal, la nouvelle revendication 1 ne peut être considérée comme nouvelle.
2. La possibilité d'actionner chaque actionneur indépendamment des autres est mentionné dans D1, colonne 5, lignes 35-36 qui décrit donc toutes les caractéristiques de la nouvelle revendication 10 (voir première opinion écrite).
3. Pour manque de nouveauté les revendications 1 et 10 ne remplissent pas la condition de l'Article 33(2) PCT.
4. Les caractéristiques mentionnées page 10, dernier alinéa semblent constituer l'élément essentiel de la présente demande. Une revendication indépendante définissant une carte d'analyse selon la revendication 5 et incorporant ces caractéristiques remplirait les conditions de l'Article 33 PCT.

Ad VII:

1. La revendication 1 fait référence à un canal, une caractéristique non introduite précédemment. De même, l'antécédent pour la rampe manque dans la revendication 2.

— claim 1 pas nouvelle → D2
— claim 10 pas nouvelle → D1
— voir nouvelle claim 5 + caract. de page 10

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

5 juillet

Expéditeur: l'ADMINISTRATION CHARGÉE DE
L'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

Destinataire:

BONNEAU, Gérard
CABINET BONNEAU
Les Taissonnières HB3
1681, route des Dolines
06560 SOPHIA ANTIPOLIS
FRANCE

PCT

OPINION ECRITE

(règle 66 du PCT)

Date d'expédition
(jour/mois/année) 05.04.2001

Référence du dossier du déposant ou du mandataire

CARD1

DELAI DE REPONSE 3 mois à compter
de la date d'expédition indiquée ci-dessus

Demande internationale n°
PCT/FR00/01718

Date du dépôt international (jour/mois/année)
21/06/2000

Date de priorité (jour/mois/année)
22/06/1999

Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB

B01L3/00

Déposant

BIOMERIEUX S.A. et al.

1. La présente opinion écrite est la **première** opinion de cette nature rédigée par l'administration chargée de l'examen préliminaire international.

2. La présente opinion contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants:

- I ☒ Base de l'opinion
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

3. Le déposant est invité à répondre à la présente opinion.

Quand? Voir le délai indiqué plus haut. Le déposant peut, avant l'expiration de ce délai, en demander la prorogation à l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 66.2.d).

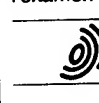
Comment? En présentant une réponse par écrit, accompagnée le cas échéant, de modifications, conformément à la règle 66.3. Pour la forme et la langue des modifications, voir les règles 66.8 et 66.9.

En outre: Pour une possibilité additionnelle de présenter des modifications, voir la règle 66.4. Pour l'obligation faite à l'examineur de prendre en considération des modifications ou des arguments, voir la règle 66.4 bis. Pour une communication officielle avec l'examineur, voir la règle 66.6.

En l'absence de réponse, le rapport d'examen préliminaire international sera établi sur la base de la présente opinion.

4. La date limite d'établissement du rapport d'examen préliminaire international conformément à la règle 69.2 est le: 22/10/2001.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:

 Office européen des brevets
D-80298 Munich
Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Fonctionnaire autorisé / Examineur

Tiercet, M

Agent des formalités (y compris prolongation de délais)

Ipinazar, P

N° de téléphone +49 89 2399 8131



I. Base de l'opinion

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans la présente opinion, comme "initialement déposées"*) :

Description, pages:

1-18 version initiale

Revendications, N°:

1-20 version initiale

Dessins, feuilles:

1/5-5/5 version initiale

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

OPINION ECRITE

Demande internationale n° PCT/FR00/01718

- ☐ de la description, pages :
 - ☐ des revendications, n° :
 - ☐ des dessins, feuilles :
5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :
- (Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)*
6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration
- | | | |
|---|----------------|----------|
| Nouveauté (N) | Revendications | 1, 5, 13 |
| Activité inventive (IS) | Revendications | 1-5, 13 |
| Possibilité d'application industrielle (IA) | Revendications | |
2. Citations et explications
voir feuille séparée

Ad V:

1. Il est fait référence aux documents suivants:

D1: EP-A-0402994

D2: US-A-5863502

2. Comme la carte d'analyse ne fait pas partie du dispositif revendiqué, les caractéristiques de la revendication 1 se référant à la carte ne peuvent la distinguer. La revendication 1 doit donc être interprétée comme définissant un dispositif comprenant au moins deux actionneurs à une distance constante et des moyens d'avancement d'une carte d'analyse (quelconque) ou des actionneurs. Un tel dispositif est connu de D1, particulièrement figures 1-2 et description correspondante. Le dispositif selon D1 a une pluralité d'actionneurs (20) à une distance constante sur un arbre (24), et possède des moyens (34, 40) d'avancement des actionneurs par rapport à une carte d'analyse (12). D1 décrit donc toutes les caractéristiques de la revendication 1.

- 3.1 Les caractéristiques de la revendication 2 sont connues de D1, voir figure 1.

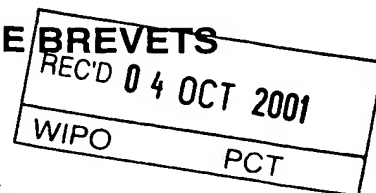
- 3.2 Les caractéristiques des revendications 3 et 4 semblent faire partie des connaissances générales de l'homme du métier.

- 3.3 Pour manque d'activité inventive les revendications 2 à 4 ne remplissent pas la condition de l'Article 33(3) PCT.

4. De D2, figure 3 et description colonne 12, ligne 51 à colonne 13, ligne 20, une carte d'analyse est connue, qui comprend au moins deux chaînes réactionnelles (340A à 340E, 380A à 380E), chaque chaîne ayant au moins deux moyens de contrôle (V) des transferts de fluide en série. Comme la revendication 5 définit une carte, la référence à un dispositif ne peut la caractériser. D3 décrit donc toutes les caractéristiques de la revendication 5.
Selon D2, les échantillons sont faits transiter par des variations de pressions (voir colonne 13, lignes 8-20); ce document décrit donc aussi la caractéristique additionnelle de la revendication indépendante 13.

Pour manque de nouveauté les revendications 5 et 13 ne remplissent pas la condition de l'Article 33(2) PCT.

5. Les caractéristiques mentionnées page 10, dernier alinéa semblent constituer l'élément essentiel de la présente demande. Une revendication indépendante définissant une carte d'analyse selon la revendication 5 et incorporant ces caractéristiques remplirait les conditions de l'Article 33 PCT.





Référence du dossier du déposant ou du mandataire CARD1	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/01718	Date du dépôt international (jour/mois/année) 21/06/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 22/06/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB B01L3/00		
Déposant BIOMERIEUX S.A. et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 4 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent 4 feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 05/12/2000	Date d'achèvement du présent rapport 02.10.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Tiercet, M N° de téléphone +49 89 2399 8977 

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR00/01718

I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

Description, pages:

1-18 version initiale

Revendications, N°:

1-19 reçue(s) le 14/09/2001 avec la lettre du 11/09/2001

Dessins, feuilles:

1/5-5/5 version initiale

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/01718

- ☐ de la description, pages :
☐ des revendications, n°s :
☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-19 Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-19 Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-19 Non : Revendications

2. Citations et explications
voir feuille séparée

Ad V:

Comparée au document US-A-5863502, représentant l'état de la technique le plus proche et décrivant une carte d'analyse ayant plusieurs chaînes réactionnelles en parallèle, la revendication 1 prescrit comme caractéristique nouvelle principale que l'implantation des vannes pour chaque niveau est constant pour toutes les chaînes réactionnelles. Cette caractéristique permet de simplifier l'utilisation de la carte grâce à une optimisation de l'implantation des vannes. Aucun des documents cités dans le rapport de recherche ne souligne ce problème spécifique ou suggère la solution. La revendication 1 est donc considérée comme définissant une alternative non-évidente et remplit les conditions de l'Article 33(2) et 33(3) PCT. La même argumentation est valable pour la revendication indépendante 9, portant sur un dispositif spécifiquement adaptée à la mise en oeuvre de la carte revendiqué par des actionneurs qui peuvent être actionnés indépendamment des autres. La possibilité d'application industrielle est évidente (Article 33(4) PCT).

REVENDICATIONS

1. Carte d'analyse au sein de laquelle des chaînes réactionnelles et des transferts
5 de fluides sont réalisés sous l'effet de moyens de contrôle internes à la carte (1) ; ladite
carte (1) comporte :

- au moins deux chaînes réactionnelles en parallèle, chaque chaîne étant constituée
d'au moins deux transferts de fluides en série,
- au moins deux vannes par chaîne réactionnelle parallèle, les vannes permettant de
10 contrôler les transferts de fluides en série au sein d'un canal entre différents
niveaux (A, B, C, D) correspondant chacun à au moins un traitement,

chaque vanne est constituée d'au moins un moyen qui peut être déformé par un
actionneur et entraîner la fermeture directement ou indirectement dudit canal, tel qu'un
film flexible recouvrant tout ou partie de la face supérieure et/ou inférieure de la carte
15 d'analyse, et l'implantation des vannes de contrôle de transferts de fluides entre deux
niveaux (A vers B ou B vers C ou C vers D) adjacents est constante pour toutes les
chaînes réactionnelles.

2. Carte selon la revendication 1, dans laquelle chaque chaîne réactionnelle
20 comprenant au moins un compartiment de départ, un compartiment d'arrivée, un canal
fluidique reliant les deux compartiments, la vanne positionnée sur ledit canal fluidique,
permettant de contrôler sur ledit canal, un flux fluidique généré par un moyen de
transfert, caractérisée par le fait que la disposition des vannes sur la carte d'analyse (1)
permet le passage dudit flux fluidique entre le compartiment de départ et le
25 compartiment d'arrivée simultanément dans l'ensemble des chaînes réactionnelles.

3. Carte d'analyse selon la revendication 2, caractérisée par le fait que les
vannes sont disposées selon un axe sensiblement rectiligne et à équidistance les unes
des autres.

30

4. Carte d'analyse selon la revendication 3, caractérisée par le fait que l'axe sensiblement rectiligne est perpendiculaire à un côté de la carte d'analyse (1).

5 5. Carte d'analyse selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, caractérisée par le fait qu'au moins un des compartiments est associé à au moins un volume tampon, et que le volume tampon est situé sur la face opposée de la carte d'analyse par rapport au compartiment qui lui est associé.

10 6. Carte d'analyse selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée par le fait que chaque compartiment qui contient au moins un réactif, devant être mis en contact avec l'échantillon ou un aliquote de cet échantillon, comporte des moyens de maintien en position d'une pastille, constituée d'un agglomérat du ou des réactifs, le moyen de maintien en position étant à distance du fond dudit compartiment.

15 7. Carte d'analyse selon la revendication 6, caractérisée par le fait qu'au centre de tout ou partie des compartiments, sont présents de petits plots (26) de rigidification constituant les moyens de maintien en position, préférentiellement au nombre de trois, formant ensemble un triangle sensiblement isocèle.

20 8. Carte d'analyse selon la revendication 7, caractérisée par le fait que ces plots (26) circonscrivent géographiquement une pastille contenant des particules, préférentiellement des particules magnétiques.

25 9. Dispositif de mise en œuvre d'une carte d'analyse (1) selon l'une des revendications 1 à 8, qui comporte au moins un actionneur par chaîne réactionnelle de la carte (1), et tous les actionneurs sont à une distance constante les uns des autres, et préférentiellement les actionneurs, portés par une même rampe, sont équidistants, le dispositif comporte des moyens d'avancement de la carte (1) par rapport aux actionneurs, et/ou il comporte des moyens d'avancement desdits actionneurs par
30 rapport à ladite carte (1), et chaque actionneur peut être actionné indépendamment des autres.

10. Dispositif selon la revendication 9, caractérisé par le fait que les actions des actionneurs sur la carte (1) s'effectuent sensiblement perpendiculairement :

- à la surface de ladite carte (1), où les actionneurs agissent, et/ou
- 5 - aux mouvements de la carte (1) et de l'actionneur, l'un par rapport à l'autre.

11. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 9 ou 10, caractérisé par le fait que l'ensemble des actionneurs est monté sur une seule rampe, et que la rampe est sensiblement rectiligne, sensiblement perpendiculaire aux mouvements des actionneurs, et/ou sensiblement perpendiculaire aux mouvements de la carte, et/ou du

10 dispositif par rapport à la carte.

12. Procédé mettant en œuvre la carte (1) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, et le dispositif selon l'une quelconque des revendications 9 à 11, caractérisé en ce qu'il consiste à effectuer les étapes suivantes :

15

- générer une variation de pression au sein de ladite carte (1) par rapport à l'extérieur, et préférentiellement une dépression,
- introduire au moins un échantillon à analyser dans la carte (1),
- faire transiter chaque échantillon ou aliquote d'échantillon en vue de l'analyse, et
- 20 - faire sortir de la ou conserver dans ladite carte (1) une partie de chaque échantillon introduit.

13. Procédé, selon la revendication 12, caractérisé en ce que l'analyse consiste à effectuer les opérations suivantes :

- 25 - dénaturation les ADN et/ou ARN,
- capture des ADN et/ou ARN sur des particules magnétiques,
- amplification desdits ADN et/ou ARN, et
- lecture de chaque échantillon ou aliquote d'échantillon en vue de savoir si l'amplification a eu lieu.

30

14. Procédé, selon la revendication 13, caractérisé en ce que l'analyse consiste préalablement à effectuer une extraction, par lyse cellulaire des cellules contenues dans un échantillon prélevé.

5 15. Procédé, selon la revendication 14, caractérisé en ce que l'analyse consiste préalablement à la dénaturation et après l'extraction, à effectuer une purification de l'échantillon extrait.

10 16. Procédé, selon l'une quelconque des revendications 13 à 15, caractérisé en ce que l'analyse consiste après l'amplification à analyser la nature des transcrits par hybridation sur une biopuce.

15 17. Procédé, selon l'une quelconque des revendications 12 à 16, caractérisé en ce que durant l'analyse, la carte fonctionne en position inclinée ou verticale.

18. Procédé, selon l'une quelconque des revendications 12 ou 17, caractérisé par le fait que la carte d'analyse se déplace pendant les différentes étapes et/ou opérations de manière séquentielle.

20 19. Procédé, selon la revendication 18, caractérisé en ce que la carte se déplace suivant deux axes perpendiculaires pour mettre en regard les vannes et les moyens d'actionnement des vannes.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE
en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 30 janvier 2001 (30.01.01)	
Demande internationale no PCT/FR00/01718	Référence du dossier du déposant ou du mandataire CARD1
Date du dépôt international (jour/mois/année) 21 juin 2000 (21.06.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 22 juin 1999 (22.06.99)
Déposant COLIN, Bruno etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

☒ dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

05 décembre 2000 (05.12.00)

☐ dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection ☒ a été faite

☐ n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur: (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé

Maria Kirchner

no de téléphone: (41-22) 338.83.38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/01718

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 B01L3/00 C12Q1/68

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 B01L G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 863 502 A (SOUTHGATE PETER DAVID ET AL) 26 January 1999 (1999-01-26) cited in the application column 14, line 30 - line 44; figures 3,4 column 17, line 42 - line 64; figure 8A column 33, line 27 - line 34	1,5,13
Y	EP 0 402 994 A (EASTMAN KODAK CO) 19 December 1990 (1990-12-19) column 4, line 30 - column 5, line 52; figures 1,2 column 6, line 45 - column 7, line 30; figures 1,2	1,5,13
A	US 5 863 801 A (SOUTHGATE PETER DAVID ET AL) 26 January 1999 (1999-01-26)	1,5,13
A	column 16, line 8 - line 24 column 21, line 10 - line 58; figure 9	12
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

S document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 October 2000

Date of mailing of the international search report

16/10/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hocquet, A

10/009, 848 #3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 00/01718

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 390 499 A (CURTIS HUNTINGTON W ET AL) 28 June 1983 (1983-06-28) column 7, line 13 -column 8, line 9; figure 3	1
A	US 5 660 370 A (WEBSTER MILO E) 26 August 1997 (1997-08-26) column 8, line 25 - line 65; figures 11,14	1
A	US 5 856 174 A (FODOR STEPHEN P A ET AL) 5 January 1999 (1999-01-05) column 16, line 65 -column 17, line 16; figure 28 column 17, line 50 -column 18, line 45; figure 3	1,5,13
A	column 21, line 53 -column 23, line 26; figure 6 column 28, line 3 - line 23 column 29, line 64 -column 30, line 15 column 31, line 1 - line 7; figure 6	13
A	ZDEBLICK ET AL.: "thermopneumatically actuated microvalves and integrated electrofluidic circuits" SOLID-STATE SENSOR AND ACTUATOR WORKSHOP, 13 - 16 June 1994, pages 251-255, XP000889674 usa page 254, column 2, paragraph 4 -page 255, column 1, paragraph 1; figure 8	1,5
A	EP 0 875 291 A (BIO MERIEUX VITEK INC) 4 November 1998 (1998-11-04) column 20, line 46 -column 21, line 27; figures 41-45 column 22, line 4 -column 23, line 35; figures 46,47	1,6,14
A	US 4 607 526 A (BACHENHEIMER BERNARD O ET AL) 26 August 1986 (1986-08-26) column 5, line 31 - line 56; figures 2,3	1,6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/01718

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5863502	A	26-01-1999	AU 1825197	A	20-08-1997
			WO 9727324	A	31-07-1997
EP 0402994	A	19-12-1990	US 5089233	A	18-02-1992
			CA 1329698	A	24-05-1994
			CA 2016981	A,C	12-12-1990
			CA 2016982	A,C	12-12-1990
			DE 69014423	D	12-01-1995
			DE 69014423	T	07-09-1995
			DE 69015006	D	26-01-1995
			DE 69015006	T	03-08-1995
			DE 69030122	D	10-04-1997
			DE 69030122	T	10-07-1997
			EP 0402995	A	19-12-1990
			EP 0606961	A	20-07-1994
			HK 134995	A	01-09-1995
			JP 3019700	A	28-01-1991
			JP 3089939	A	15-04-1991
			KR 152656	B	01-10-1998
			SG 16695	G	18-08-1995
			US 5460780	A	24-10-1995
US 5863801	A	26-01-1999	AU 3232197	A	07-01-1998
			WO 9747967	A	18-12-1997
US 4390499	A	28-06-1983	NONE		
US 5660370	A	26-08-1997	NONE		
US 5856174	A	05-01-1999	AU 6404996	A	05-02-1997
			EP 0843734	A	27-05-1998
			JP 11509094	T	17-08-1999
			WO 9702357	A	23-01-1997
			US 6043080	A	28-03-2000
			US 5922591	A	13-07-1999
EP 0875291	A	04-11-1998	US 5786182	A	28-07-1998
			US 5989499	A	23-11-1999
			AU 5706999	A	23-12-1999
			AU 709647	B	02-09-1999
			AU 6370198	A	05-11-1998
			BR 9801509	A	11-01-2000
			CA 2234183	A	02-11-1998
			JP 11341975	A	14-12-1999
			JP 2942242	B	30-08-1999
			JP 11004678	A	12-01-1999
US 4607526	A	26-08-1986	CA 1253413	A	02-05-1989
			JP 61155838	A	15-07-1986

CLAIMS

1. A device for implementing a test card (1) inside which sequential reactions and fluid transfer operations are performed under the effect of control means integrated into the card (1); said card (1) includes at least two sequential reaction lines arranged in parallel, each reaction line consisting of at least two fluid transfer systems arranged in series; the device contains at least one actuator per reaction line with all actuators at a regular distance from one another, preferably with the actuators being equidistant, characterized in that it includes means for displacing the card with respect to the actuators and/or displacing said actuators with respect to said card (1).

10

2. The device, according to claim 1, characterized in that the action of the actuators on the card (1) is at a substantially perpendicular angle:

- to the surface of said card (1) where the actuators act, and/or
- to the direction of displacements of the card (1) and the actuator, the one with respect to the other.

15

3. The device, according to either of claims 1 or 2, characterized in that all the actuators are mounted on a single ramp, and each actuator can be activated independently of the others.

20

4. The device, according to either of claims 1 or 2, characterized in that the ramp is substantially linear and substantially perpendicular to the direction of movements of the actuators according to claim 3, and/or substantially perpendicular to the direction of movements of the card and/or of the device with respect to the card.

25

5. The test card implemented by the device according to any of claims 1 through 4, characterized in that it has at least four control means for at least two parallel sequential reaction lines, each line having at least two control means for fluid transfer systems arranged in series.

30

6. The card, according to claim 5, characterized in that the configuration of the control means for a given reaction line is substantially linear, and the configuration of

the control means for fluid transfer operations associated with one position of the ramp, according to any of claims 4 or 5, is identical to the configuration of the control means associated with a different position of said ramp.

5 7. The card, according to either of claims 5 or 6, in which each reaction line includes at least one initial compartment, a receiving compartment, a fluid-carrying channel linking the two compartments, a valve acting as a control means positioned on said fluid-carrying channel (said valve controlling said channel) and with fluid flow generated by a transfer means, characterized in that the arrangement of the valves on
10 the test card (1) is such that the fluids are allowed to flow between the initial compartment and the receiving compartment at the same time in all the reaction lines.

8. The test card, according to claim 7, characterized in that the valves are contained on a substantially straight line at a regular distance from one another,
15 preferably with all the valves being equidistant.

9. The test card, according to claim 8, characterized in that the straight line is perpendicular to one side of the test card (1).

20 10. The test card, according to any of claims 7 through 9, characterized in that each valve consists of at least one component which can be deformed to result in closure—directly or indirectly—of the channel, such as a flexible film covering all or part of the upper and/or lower side of the test card.

25 11. A test card, according to any of claims 7 through 10, characterized in that at least one of the compartments is associated with at least one buffer supply, and the buffer supply is located on the opposite side of the card in relation to the compartment with which it is associated.

30 12. The test card, according to any of claims 5 through 11, characterized in that each compartment which contains at least one reagent which is to be brought into contact with the sample or an aliquot of the sample, contains a means of keeping a

tablet (consisting of an agglomerate of the reagent[s]) in position, with said means at some distance from the bottom of said compartment.

5 13. The method for implementing the device according to any of claims 1 through 4, and the card (1), according to any of claims 5 through 12, characterized in that it includes the following steps:

- generating a pressure differential inside said card (1) with respect to the outside, preferably a depression,
- introducing at least one sample to be tested into the card (1),
- 10 - sending each sample or aliquot of sample through for testing purposes, and
- withdrawing from or keeping in said card (1) a part of each introduced sample.

14. The method, according to claim 13, characterized in that the analysis includes the following steps:

- 15 - denaturation of DNA and/or RNA,
- immobilization of DNA and/or RNA molecules on magnetic beads,
- amplification of said DNA and/or RNA, and
- screening of each sample or aliquot of sample to check whether amplification has occurred.

20 15. The method, according to claim 14, characterized in that the testing includes a preliminary extraction step corresponding to lysis of any cells contained in the sample.

25 16. The method, according to claim 15, characterized in that the testing includes purification of the sample after extraction and before amplification.

30 17. The method, according to any of claims 14 through 16, characterized in that the testing includes analysis of the nature of the transcripts by hybridization using a biochip following amplification.

18. The method, according to any of claims 13 through 17, characterized in that the card is used in an inclined or a vertical position during testing.

5 19. The method, according to either of claims 13 or 18, characterized in that the test card is displaced during the various different steps and/or operations in a sequential manner.

10 20. The method, according to claim 19, characterized in that the card is displaced along two perpendicular axes in order to align the valves with the valve actuators.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
28 décembre 2000 (28.12.2000)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 00/78452 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷: **B01L 3/00**, (74) Mandataire: **BONNEAU, Gérard**; Cabinet Bonneau,
C12Q 1/68 Les Taissonnières HB3, 1681, route des Dolines, F-06560
Sophia Antipolis (FR).

(21) Numéro de la demande internationale:

PCT/FR00/01718

(22) Date de dépôt international: 21 juin 2000 (21.06.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:
99/08117 22 juin 1999 (22.06.1999) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US):
BIOMERIEUX S.A. [FR/FR]; Chemin de l'Orme,
F-69280 Marcy l'Etoile (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): **COLIN**,
Bruno [FR/FR]; 23, chemin des Garennes, F-69280 Marcy
l'Etoile (FR). **DACHAUD, Jacques** [FR/FR]; 4B, rue
des Roches, F-25000 Besançon (FR). **PRIVAT, Marie**
[FR/FR]; La Boulonnaire, F-69560 Saint Romain en Gal
(FR). **PARIS, Cécile** [FR/FR]; 27, rue du Coteau, F-69280
Marcy L'Etoile (FR).

(81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée:

- Avec rapport de recherche internationale.
- Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont
reçues.

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: DEVICE FOR IMPLEMENTING AN ANALYSIS PACK, ANALYSIS PACK AND METHOD USING SAME

(54) Titre: DISPOSITIF DE MISE EN OEUVRE D'UNE CARTE D'ANALYSE, CARTE D'ANALYSE ET PROCÉDE LES MET-
TANT EN OEUVRE

(57) Abstract: The invention concerns a device for implementing an analysis pack wherein reaction chains and fluid transfers are performed under the effect of control means internal to said pack, said pack comprising at least two parallel reaction chains, each chain consisting of at least two fluid transfer in series. The invention also concerns an analysis pack and the method using the device and the pack. The device is characterised in that it comprises at least one actuator per reaction chain, and all the actuators are at a constant distance from one another and preferably the actuators are equidistant. The invention is particularly applicable in the field of microfluidics used in biology.

(57) Abrégé: La présente invention concerne un dispositif de mise en oeuvre d'une carte d'analyse au sein de laquelle des chaînes réactionnelles et des transferts de fluides sont réalisés sous l'effet de moyens de contrôle internes à la carte; ladite carte comporte au moins deux chaînes réactionnelles en parallèle, chaque chaîne étant constituée d'au moins deux transferts de fluides en série. L'invention concerne également une carte d'analyse et le procédé mettant en oeuvre le dispositif et la carte. Le dispositif se caractérise par le fait qu'il comporte au moins un actionneur par chaîne réactionnelle, et que tous les actionneurs sont à une distance constante les uns des autres et préférentiellement les actionneurs sont équidistants. L'invention trouve une application préférentielle dans le domaine de la micro-fluidique appliquée à la biologie.

WO 00/78452 A1

**Dispositif de mise en œuvre d'une carte d'analyse, carte d'analyse et
procédé les mettant en œuvre**

DESCRIPTION

5

La présente invention concerne un dispositif de mise en œuvre d'une carte d'analyse au sein de laquelle des chaînes réactionnelles et des transferts de fluides sont réalisés sous l'effet de moyens de contrôle internes à la carte ; ladite carte comporte au moins deux chaînes réactionnelles en parallèle, chaque chaîne étant constituée d'au moins deux transferts de fluides en série. L'invention concerne également une carte d'analyse et le procédé mettant en œuvre le dispositif et la carte.

10

L'invention concerne également un système de transfert d'un flux fluide entre deux dispositifs ou cartes, ainsi qu'un procédé de transfert d'un flux fluide entre deux dispositifs ou cartes, telles que décrites ci-dessus.

15

Plus précisément, l'invention concerne un dispositif ou consommable, par exemple constitué par une carte, permettant de conduire une réaction ou au moins deux réactions parallèlement en son sein, qui est constitué par une surface supérieure et une surface inférieure reliées l'une à l'autre par un bord. Chacune des réactions, isolées physiquement l'une de l'autre, s'effectue dans au moins un canal indépendant dans lequel un flux fluide peut être généré par des moyens de transfert.

20

L'état de la technique est constitué par le document US-A-4,585,623 qui a pour objet un appareil pour réaliser rapidement à un endroit unique des essais chimiques ou immunochimiques. Cet appareil comporte un corps en plastique moulé pouvant être miniaturisé, et présentant plusieurs tubes contenant des réactifs, un tube contenant l'échantillon et un tube de plus petite taille recevant la réaction. Chaque tube étant associé à un piston, il est possible d'insérer l'appareil dans un automate programmable.

25

Cet appareil est relativement volumineux même si la miniaturisation est possible, car il faut prévoir la position dudit appareil ainsi que des différentes bielles qui vont permettre d'actionner les pistons. De plus, il n'est possible d'effectuer qu'une

30

seule réaction avec un tel appareil, si plusieurs réactions doivent être réalisées, il faudra prévoir plusieurs appareils et également du temps pour charger ceux-ci avec les réactifs et échantillons adéquats.

5 *Le document WO-A-97/27324 concerne une cassette pour conduire en parallèle des réactions qui comporte une ouverture d'entrée et une ouverture de sortie pour le transfert du ou des échantillons à introduire dans la cassette. Certaines zones de la cassette sont de construction particulière (chambre de Bursapak, soupape à piston, valve à bille), elles permettent, sous l'action d'une force extérieure continue, de maintenir un canal fermé.*

10 Toutefois, cette construction comporte de nombreux inconvénients. Les deux inconvénients principaux résident, d'une part, dans les risques de contamination interne de la cassette du fait que celle-ci est stockée avant son utilisation à la pression atmosphérique, et d'autre part, dans les moyens qui actionnent la cassette, au niveau des chambres de Bursapak, des soupapes à piston et des valves à bille, qui nécessitent une
15 présence constante, dans le temps et l'intensité, pour maintenir les canaux concernés en position fermée. Cette contamination et/ou le non-maintien en position fermée desdits canaux peuvent entraîner des erreurs ultérieures lors de l'utilisation de la cassette. Enfin ledit maintien en position fermée nécessite un appareillage lourd et onéreux qui rend le coût d'utilisation de telles cassettes prohibitif.

20 Conformément à la présente invention, le dispositif proposé solutionne l'ensemble des problèmes ci-dessus énumérés en proposant un consommable ou carte d'analyse fiable peu onéreuse à fabriquer et particulièrement simple à utiliser, puisque les vannes une fois actionnées ne nécessitent pas d'action extérieure pour être
25 maintenues dans cette position.

A cet effet la présente invention, concerne un dispositif de mise en œuvre d'une carte d'analyse au sein de laquelle des chaînes réactionnelles et des transferts de fluides sont réalisés sous l'effet de moyens de contrôle internes à la carte ; ladite carte comporte au
30 moins deux chaînes réactionnelles en parallèle, chaque chaîne étant constituée d'au moins deux transferts de fluides en série, le dispositif comporte au moins un actionneur

par chaîne réactionnelle, et tous les actionneurs sont à une distance constante les uns des autres et préférentiellement les actionneurs sont équidistants. Ce dispositif est caractérisé par le fait qu'il comporte des moyens d'avancement de la carte par rapport aux actionneurs, et/ou des moyens d'avancement desdits actionneurs par rapport à ladite carte.

Selon une variante de réalisation, les actions des actionneurs sur la carte s'effectuent sensiblement perpendiculairement :

- à la surface de ladite carte, où les actionneurs agissent, et/ou
- aux mouvements de la carte et de l'actionneur, l'un par rapport à l'autre.

Selon une variante de réalisation, l'ensemble des actionneurs est monté sur une seule rampe, et chaque actionneur peut être actionné indépendamment des autres.

Selon une variante de réalisation, la rampe est sensiblement rectiligne, sensiblement perpendiculaire aux mouvements des actionneurs, décrits précédemment, et/ou sensiblement perpendiculaire aux mouvements de la carte et/ou du dispositif par rapport à la carte.

La présente invention concerne également une carte d'analyse mise en œuvre par le dispositif ci-dessus, la carte comporte au moins quatre moyens de contrôle d'au moins deux chaînes réactionnelles parallèles, chaque chaîne ayant au moins deux moyens de contrôle des transferts de fluides en série.

Selon un mode de réalisation, l'implantation des moyens de contrôle d'une même chaîne réactionnelle est sensiblement rectiligne, et l'implantation des moyens de contrôle de transferts de fluides, associés à une position de la rampe, définie précédemment, est identique à l'implantation des moyens de contrôle associés à une autre position de ladite rampe.

Dans le cas où chaque chaîne réactionnelle comprend au moins un compartiment de départ, un compartiment d'arrivée, un canal fluide reliant les deux compartiments, une vanne faisant office de moyen de contrôle positionnée sur ledit canal fluide, ladite vanne permettant de contrôler sur ledit canal, un flux fluide généré par un moyen de transfert, la disposition des vannes sur la carte d'analyse permet le passage dudit flux fluide entre le compartiment de départ et le compartiment d'arrivée simultanément dans l'ensemble des chaînes réactionnelles.

Selon une variante, l'analyse consiste préalablement à effectuer une extraction, par lyse cellulaire des cellules contenues dans un échantillon prélevé.

Selon une variante, l'analyse consiste préalablement à la dénaturation et après l'extraction, à effectuer une purification de l'échantillon extrait.

5 Selon une variante, l'analyse consiste après l'amplification à analyser la nature des transcrits par hybridation sur une biopuce.

Selon une variante et durant l'analyse, la carte fonctionne en position inclinée ou verticale.

10 Préférentiellement, la carte d'analyse se déplace pendant les différentes étapes et/ou opérations de manière séquentielle.

Toujours préférentiellement, la carte se déplace suivant deux axes perpendiculaires pour mettre en regard les vannes et les moyens d'actionnement des vannes.

15 Les figures ci-jointes sont données à titre indicatif et n'ont aucun caractère limitatif quant à la portée des revendications. Ces figures permettront de mieux comprendre la présente invention.

La figure 1 représente une vue de face d'une carte d'analyse selon l'invention.

20 La figure 2 représente une vue de face identique à la figure 1, mais mettant en évidence le premier niveau de la carte, qui constitue le niveau de dénaturation des ADN et/ou ARN issus de l'extraction, et éventuellement de la purification.

La figure 3 représente une vue de face identique à la figure 1, mais mettant en évidence le deuxième niveau de la carte, qui constitue le niveau de capture des ADN et/ou ARN par les particules magnétiques et leur lavage.

25 La figure 4 représente une vue de face identique à la figure 1, mais mettant en évidence le troisième niveau de la carte, qui constitue le niveau d'amplification desdits ADN et/ou ARN.

30 Enfin, la figure 5 représente une vue de face identique à la figure 1, mais mettant en évidence le quatrième niveau de la carte, qui constitue le niveau de lecture de la réalisation de l'amplification et de transfert d'une partie de l'échantillon vers

d'autres fonctions, telles que fragmentation, marquage, hybridation sur puce biologique ou biopuce et lecture pour analyse finale.

La présente invention décrite sur les figures est particulièrement destinée à
5 permettre une analyse d'un échantillon en biologie moléculaire. Elle concerne une carte 1 qui comporte un bord 2 délimitant deux surfaces planes parallèles l'une par rapport à l'autre, non référencées sur les figures.

Sur la figure 1, on remarque que la partie supérieure de ladite carte 1 est constituée par un trottoir 3 qui comporte sur toute sa longueur un certain nombre de
10 repères optiques 4. On note également sur les côtés de la carte 1, c'est-à-dire au niveau du bord 2, la présence d'un certain nombre d'orifices. Sur la partie gauche, est présent un orifice d'entrée d'un échantillon à analyser 5. Sur la partie droite de ladite carte 1, on remarque également la présence de trois orifices dont l'un, référence 65, fait office de sortie d'une partie de l'échantillon à analyser. En fait, la carte 1, une fois utilisée,
15 contient toujours une partie de l'échantillon analysé. Seule, la portion restante va pouvoir sortir pour effectuer d'autres analyses.

Plus précisément, ladite carte 1 représentée sur cette figure 1, se situe entre une étape initiale où des cellules biologiques sont détruites au niveau de leurs membranes afin d'extraire l'ADN et/ou l'ARN qu'elles contiennent, il peut également et
20 éventuellement y avoir une purification, et une étape finale où les acides nucléiques sont testés sur des biopuces à ADN ou ARN par hybridation et détection.

Un tel procédé d'extraction, selon l'étape initiale, peut être par exemple décrit dans les demandes de brevets FR97/12164 déposée le 23 septembre 1997 et FR98/09583 déposée le 23 juillet 1998 par la demanderesse. Afin que l'extraction soit
25 plus efficace, il est également possible d'effectuer une purification de l'échantillon, selon la demande de brevet FR98/04878 déposée le 10 avril 1998 par la demanderesse.

Selon l'étape finale, les acides nucléiques sont ensuite traités, par fragmentation et/ou marquage, afin d'être détectable sur une biopuce. C'est ce qui est bien décrit dans la demande de brevet FR98/07870 déposée le 17 juin 1998.

30 La carte, selon l'invention, permet d'analyser l'ADN et/ou l'ARN extrait selon les procédés évoqués précédemment. Ainsi, on remarque sur cette figure 1, qu'il y a

sensiblement, comme cela est représenté à droite, quatre niveaux A à D au sein de la carte 1. Bien entendu, ces niveaux ne sont pas limitatifs, c'est-à-dire qu'il est possible d'avoir plus de compartiments ou plus de vanne ou autres, en fonction d'une analyse complémentaire que l'on veut effectuer. Sur cette figure, l'échantillon à analyser est traité du haut vers le bas, ceci n'est pas limitatif.

Ainsi, la partie A de la carte 1 constitue le premier niveau où l'ADN et/ou l'ARN est dénaturé c'est-à-dire que les deux brins d'ADN sont séparés les uns des autres et/ou que le brin d'ARN est « nettoyés », c'est-à-dire que les structures secondaires sont éliminées.

Dans une deuxième étape, la partie B de la carte 1 constitue le deuxième niveau qui est un niveau de capture, c'est-à-dire que les ADN et/ou ARN sont capturés par des particules magnétiques elles-mêmes aimantées. Ces particules magnétiques ne sont pas représentées sur ces figures. Au niveau de ce deuxième niveau, il est également possible d'effectuer un lavage pour éliminer les substances qui n'ont pas été capturées par les particules magnétiques aimantées et qui ne nous intéressent donc pas. On effectue à la fin de cette étape un relargage des ADN et/ou ARN par rapport aux particules magnétiques par une action chimique par exemple ; puis les particules magnétiques sont ensuite aimantées seules, ce qui permet de libérer les acides nucléiques qui passent dans le troisième niveau

Ce troisième niveau C est divisé en deux étapes distinctes, qui sont réalisées selon deux compartiments situés côte à côte. Dans le premier compartiment, on effectue un mélange avec des substances nécessaires à l'amplification, substances bien connues de l'homme du métier, tel que oligonucléotides, amorces et autres et un second compartiment où est présente une enzyme permettant d'amplifier le mélange acides nucléiques cibles avec amorces et oligonucléotides etc.

Lorsque l'amplification est réalisée dans la partie C, les transcrits sont transférés dans la partie D où est effectuée une lecture en présence éventuellement d'un marqueur. Cette lecture, en fonction du résultat positif ou négatif, va entraîner le transfert ou non d'une partie de l'échantillon biologique récupéré, tout en bas de cette carte 1, via la sortie 65 vers une autre carte ou un prolongement de cette même carte.

D'ailleurs, il convient de signaler que l'étape initiale d'extraction d'ADN et même de purification peut être effectuée soit sur une carte complémentaire et/ou un autre appareil, soit sur un prolongement de cette même carte 1. Le transfert d'une carte d'analyse vers une autre carte d'analyse est décrit dans la demande de brevet
5 FR98/11383 déposée le 8 septembre 1998 par la demanderesse.

Lorsque l'échantillon est en partie sorti au niveau de la sortie 65, il est récupéré afin de permettre de traiter les ADN et/ou ARN pour qu'ils puissent être mis en contact avec une biopuce, comme cela est expliqué dans la demande de brevet FR98/07870 déposée le 17 juin 1998 par la demanderesse.

10

Les figures 2 à 5 montrent de manière plus précise et dans un contexte isolé chaque niveau A à D.

Le niveau A est bien représenté à la figure 2. On remarque qu'au niveau de
15 l'entrée 5 de l'échantillon à analyser, est présent un canal d'entrée 6 dans lequel l'échantillon liquide peut pénétrer selon F1.

Il convient de noter dès à présent que sur ces figures l'ensemble des traits, représentés en traits pleins, sont situés sur la face avant de la carte 1, alors que les traits discontinus représentent des éléments situés sur la face arrière de la carte 1. Néanmoins,
20 il est tout à fait possible d'envisager d'effectuer des trous traversants pour certains éléments tels que les compartiments, c'est par exemple le cas ici pour les compartiments d'isolation thermique 39 et 59, cela sera exposé plus avant par la suite.

Le flux F1 liquide de l'échantillon va donc pénétrer à l'intérieur de la carte 1 lorsque la vanne 7 d'entrée sera ouverte. Une telle vanne est décrite dans la demande de
25 brevet FR98/11383 déposée le 8 septembre 1998 par la demanderesse, déjà évoquée ci-dessus. Une fois passée la vanne 7, le canal 6 se prolonge jusqu'à un séparateur 8 de l'échantillon, séparateur 8 qui fait office d'éclateur et de répartiteur de l'échantillon entre l'ensemble des chaînes réactionnelles. Sur le mode de réalisation représenté sur ces figures, on remarque qu'il y a trois chaînes réactionnelles. Bien entendu, il est
30 nécessaire que la répartition du liquide soit équilibrée entre chaque chaîne réactionnelle. Pour se faire, la configuration de l'ensemble des canaux 9 de transfert primaire du

premier niveau de la carte 1 située entre le séparateur 8 et chaque compartiment 10 de dénaturation de premier niveau, répond à un certain nombre de critères qui sont bien exposés dans la demande de brevet FR99/03035 déposée le 9 mars 1999 comme cela est bien représenté par exemple dans la figure 1 de cette demande. Ceci sera également
5 vrai par la suite pour les autres niveaux B et C, le niveau D ayant un compartiment de convergence 60.

Chaque canal de transfert primaire 9 aboutit donc à un compartiment de dénaturation 10, celui-ci ayant une position qui facilite l'écoulement par simple gravité du liquide en son sein, tout en utilisant la capillarité par l'intermédiaire d'un moyen de
10 drainage 11 qui a déjà fait l'objet de description dans les demandes de brevets FR99/03034 et FR99/03035 déposées le même jour soit le 9 mars 1999 par la demanderesse.

L'échantillon à analyser est donc guidé afin de tomber au fond du compartiment 10. Ce compartiment 10 est associé à un appareil permettant de casser les bulles 12 qui
15 peuvent toujours être créées lors du passage d'un échantillon biologique dans de petits canaux 6, 9, etc.

Cet appareil 12 comporte un orifice de communication 13 qui relie l'appareil 12 à deux volumes tampon 15 situés de part et d'autres du compartiment 10. La communication s'effectue entre l'orifice 13 et les volumes tampon 15 par
20 l'intermédiaire d'un canal de communication 14. L'appareil pour casser les bulles 12, l'orifice de communication 13, le canal de communication 14 et le volume tampon 15 sont déjà bien décrits dans la demande de brevet FR99/03035 déjà citée ci-dessus.

La seule différence réside dans le positionnement des deux volumes tampon 15 par rapport au compartiment 10. On remarque d'ailleurs sur cette figure qu'entre deux
25 compartiments 10 adjacents, sont présents deux volumes tampon 15 mais également entre les deux volumes tampon 15 adjacents un compartiment 39 d'isolation thermique du premier niveau. Cette configuration permet d'avoir entre deux compartiments 10 adjacents trois volumes d'air qui font office d'isolateurs thermiques étant donné que dans ce premier niveau est effectuée une dénaturation de l'ADN et/ou de l'ARN qui
30 nécessite une montée en température allant de 90 à 100°C. Ceci permet d'éviter des échauffements trop importants au niveau des échantillons liquides et biologiques

pouvant non seulement dénaturer mais détruire les acides nucléiques que l'on souhaite analyser.

Le volume des compartiments 10 étant très important, on note la présence au centre de chaque compartiment 10 d'un plot 16 qui assure la rigidification d'un film flexible situé sur la face avant de la carte 1, et qui permet de délimiter le réseau de canalisations et de compartiments. Ce dispositif a déjà été décrit dans la demande de brevet évoquée précédemment FR99/03035.

La carte 1 fonctionne sensiblement dans une position verticale, l'échantillon à analyser qui a été introduit dans chaque compartiment 10 doit être positionné dans la partie basse de ce compartiment 10. A ce niveau est présent un canal de transfert secondaire du premier niveau référencé 17. Ce canal permet de transférer les aliquotes de l'échantillon du premier niveau A vers le second niveau B via une vanne d'accès 18 à ce deuxième niveau B. Le liquide est évacué selon F2.

Sur la figure 3, est représenté de manière explicite le deuxième niveau B, où l'on retrouve la vanne 18 et l'échantillon à analyser sous forme d'aliquotes en trois parties qui est introduit selon F2. Après cette vanne 18, est présent un canal de transfert primaire 19 du second niveau B qui permet le transit de l'échantillon biologique depuis la vanne 19 vers le compartiment de capture 20. On retrouve à ce niveau sensiblement les mêmes caractéristiques qu'au premier niveau à savoir un moyen de drainage 21, un appareil pour casser les bulles 22, un orifice de communication 23, orifice de communication permettant de relier, via un canal de communication 24, l'appareil 22 à deux volumes tampon 25.

On remarque par contre qu'il n'y a pas un seul plot de rigidification au centre du compartiment 20 mais trois petits plots 26 formant ensemble un triangle sensiblement isocèle. Cette configuration est particulièrement intéressante puisque à ce niveau lorsque la carte 1 n'est pas encore utilisée, une pastille est présente qui est circonscrite géographiquement entre ces plots 26, pastille qui n'est pas représentée sur ces figures. Cette pastille est en fait constituée de particules magnétiques agglomérées qui vont être utilisées par la suite dans le procédé.

L'objectif de cette configuration est de permettre un écoulement de chaque aliquote de l'échantillon à analyser au sein du compartiment 20 sans que les particules

magnétiques soient dissoutes immédiatement et ne viennent ainsi remplir dès le départ les canaux sous-jacents. Ladite carte 1 est bien entendu en position sensiblement verticale ou inclinée comme c'était le cas précédemment et comme cela sera le cas par la suite.

5 En fait, il faut pour que la pastille de particules magnétiques soit dissoute que le niveau de liquide soit suffisamment haut pour atteindre le premier plot 26. Ceci retarde la dissolution des particules magnétiques, ce qui est particulièrement avantageux.

10 On remarque également en partie inférieure la présence de deux canaux qui permettent de diriger l'échantillon biologique ou tout autre liquide qui viendrait à transiter par le compartiment 20. Il s'agit pour chaque compartiment 20 d'une vanne 28 située à gauche, et d'une vanne 68 située à droite. La vanne 28 permet l'accès au troisième niveau à un liquide sortant selon F3. Ce transfert s'effectue par l'intermédiaire d'un canal de transfert secondaire du deuxième niveau référencé 27. Le second circuit est en fait constitué par un canal individuel de sortie 64 du liquide, quel
15 qu'il soit, situé dans le compartiment 20, ce canal se termine au niveau d'une vanne de sortie du deuxième niveau 68 qui est reliée elle-même à un canal collectif de sortie 69 de ce deuxième niveau B.

20 En fait, l'ensemble des canaux 64 aboutissent tous à ce canal 69 qui est collectif et peuvent tous être ouverts ou fermés indépendamment par des vannes 68 portées par chaque canal 64. Le canal 69 aboutit à une sortie 70 qui permet l'évacuation selon F7 de n'importe quel liquide situé dans le compartiment 20. L'objectif de ce deuxième circuit 64, 68, 69 et 70, est de permettre d'effectuer, d'une part, une mise sous vide de l'ensemble des premiers et seconds niveaux, ce qui permet après avoir créer le vide de refermer l'ensemble des vannes 68 et, d'autre part, le transit sans autre énergie du
25 liquide quel qu'il soit, c'est-à-dire de l'échantillon biologique à tester ou du liquide de lavage. De plus ce circuit permet d'effectuer également un lavage, qui est utilisé dans ce circuit référencé 64 et 68 à 70. Ainsi, lorsque les particules magnétiques sont dissoutes dans l'échantillon à analyser, les particules magnétiques vont pouvoir fixer, sur leur périphérie, les acides nucléiques. De telles particules magnétiques ont par
30 exemple été décrites dans les demandes de brevet WO-A-97/45202 déposée sous

priorité du 24 mai 1996 et PCT/FR99/00011 déposée sous priorité du 6 janvier 1998 par la demanderesse.

Lorsque les acides nucléiques sont fixés sur les particules magnétiques, il est possible par aimantation sensiblement perpendiculaire au plan de la carte 1 d'immobiliser les particules magnétiques ainsi associées aux acides nucléiques sur les parois de la carte 1 ou du film flexible et d'effectuer un rinçage, tout simplement par introduction d'un liquide soit par l'ouverture d'entrée 5 évoquée précédemment mais éventuellement et préférentiellement par l'entrée 61 d'un fluide inerte qui permet le lavage de l'ensemble des niveaux A et B, l'évacuation du fluide s'effectuant bien entendu au niveau de la sortie 70 selon F7. En fait, l'introduction d'un fluide inerte selon F6 au niveau de l'entrée 61 est préférable, car il s'agit d'un réseau en association avec le canal 62 d'entrée du fluide inerte et de la vanne d'entrée 63 d'un fluide inerte qui est complètement indépendant du réseau d'entrée de l'échantillon à analyser ce qui est un gage de sécurité pour l'analyse ultérieure à réaliser.

Il est à noter que le canal 62 aboutit au séparateur de l'échantillon 8, ce qui va permettre l'ensemble de ce nettoyage des niveaux A et B.

Par l'intermédiaire de la vanne 28, le liquide à analyser va ensuite être transférer selon F3 vers le troisième C, c'est ce qui est bien représenté sur la figure 4. Ainsi, les trois aliquotes de l'échantillon à analyser passent selon F3 au travers de la vanne 28 ouverte et se dirigent vers le compartiment 30 via le canal de transfert primaire 29 du troisième niveau C de ladite carte 1.

On remarque dans ce troisième niveau C, la présence d'un nombre deux fois supérieur de compartiments puisque chaque ligne réactionnelle comporte en série deux petits compartiments référencés 30 et 40 dont les fonctions seront décrites plus loin. Le compartiment 30 est identique au compartiment 40. Ils comportent tous les deux des caractéristiques semblables aux compartiments décrits précédemment et référencés 10 et 20. On note par exemple la présence des moyens de drainage 31 et 41, des appareils pour casser les bulles 32 et 42, des orifices de communication 33 et 43, des canaux de communication 34 et 44 situés entre l'appareil 32 ou 42 et deux compartiments tampon 35 et 45 pour chaque canal 34 et 44. Ces dispositions sont semblables aux compartiments précédents.

De manière interne aux compartiments 30 ou 40, on remarque la présence de plots 36 et 46, qui sont semblables au deuxième niveau B et aux plots 26, c'est-à-dire qu'il y a pour chaque compartiment 30 ou 40 trois plots 36 ou 46, ces plots formant les sommets d'un triangle isocèle pouvant contenir une pastille de produit qui sera explicitée plus loin.

Entre les deux compartiments 30 et 40 de chaque ligne de réaction est présent un canal de transfert intermédiaire 37 du troisième niveau C. Le long de ce canal est disposé une vanne 38 qui permet l'accès au second compartiment 40 du troisième niveau C. En fait et comme ceci est le cas précédemment, le canal 37 relie la partie inférieure du premier compartiment 30 à la partie sensiblement supérieure du second compartiment 40. En partie inférieure du compartiment 40, est présent un canal de transfert secondaire 47 du troisième niveau C de la carte 1. Ce canal 47 aboutit à une vanne 48 qui permet l'accès au quatrième niveau D. A ce niveau, l'échantillon à analyser sort selon F4.

Comme évoqué précédemment, chaque compartiment 30 et 40 comporte en son sein une pastille de produit, l'ensemble des compartiments 30 et 40 ayant pour fonction d'amplifier les ADN et/ou ARN qui ont été extraits, dénaturés et capturés aux étapes précédentes. Pour se faire, le premier compartiment 30 comporte au sein de ses plots 36, une pastille contenant des produits permettant l'amplification comme des oligonucléotides ou des amorces d'amplification éventuellement munies de promoteurs, etc. A ce niveau, le mélange s'effectue par dilution lorsque le liquide monte dans le compartiment 30 et vient au contact de cette pastille comme cela a été décrit précédemment au deuxième niveau B avec les particules magnétiques. C'est également le cas au niveau du second compartiment 40 où les plots 46 contiennent une autre pastille qui elle renferme l'enzyme qui va permettre d'activer la réaction d'amplification.

Il faut remarquer qu'au niveau du troisième niveau C, les compartiments d'isolation thermique 39 et 59 ne sont pas présents. Ceux-ci ont été décrits pour les premier et deuxième niveaux. La raison est qu'il n'y a pas de température importante à exercer au niveau de cette amplification, lorsque l'on utilise par exemple une technique d'amplification transcriptionnelle, telle que la TMA. Bien entendu, on pourrait utiliser

tout autre technique d'amplification comme la PCR, auquel il peut être nécessaire d'ajouter également et à l'instar des niveaux A et B ces compartiments d'isolation thermique 39 et 59 décrits précédemment.

Le niveau D, qui constitue le quatrième niveau, est bien représenté sur la figure 5. On remarque à nouveau la présence de la vanne 48 et l'arrivée du liquide selon F4. A ce niveau, il existe un petit canal de transfert primaire 49 du quatrième niveau D. Ce canal 49 aboutit au compartiment de lecture 50 par l'intermédiaire d'un moyen de drainage 51. On remarque que la structure de ce compartiment est différente des compartiments 10, 20, 30 et 40 précédents.

On remarque la présence, perpendiculairement au canal de transfert 49, d'un canal de transfert secondaire 57 du quatrième niveau D. Le canal de transfert primaire étant en position sensiblement verticale ou inclinée, le liquide qui se déplace selon F4, aura tendance par simple gravité à privilégier le passage depuis la vanne 48 vers le compartiment 50. Il n'y aura donc pas à ce moment de transfert de fluide au niveau du canal 57. Le compartiment de lecture 50 va alors se remplir jusqu'au point supérieur dudit compartiment 50 où est présent un isolateur 56 qui est constitué d'un canal zigzaguant et comportant un certain nombre d'élargissements qui empêche le liquide, qui remplit le compartiment 50, de se déplacer au-delà de cet isolateur 56. Ainsi, l'isolateur 56 aboutit à un compartiment de convergence, également appelé compartiment final 60, situé tout en bas de la carte et qui se retrouve quasiment sur toute la largeur de ladite carte 1. Lorsque l'isolateur 56 effectue son rôle, le liquide qui arrive F4 va avoir rempli complètement le compartiment 50 et le reste de l'échantillon va ensuite passer par le canal de transfert secondaire 57 évoqué précédemment. Le compartiment 50 va donc être utilisé par la suite pour effectuer une lecture c'est-à-dire pour révéler si l'amplification a bien été effectuée à l'étape précédente, c'est-à-dire au niveau C.

L'ensemble des aliquotes d'échantillon qui passe par les canaux 57 se retrouve dans le compartiment de convergence 60. Le compartiment final 60, à l'instar des compartiments évoqués précédemment et référencés 10, 20, 30 et 40 mais non 50, comporte également un appareil pour casser les bulles 52 représenté sur la gauche de cette figure. Ce compartiment comporte également un orifice de communication 53 qui

permet la communication entre l'appareil 52 et l'ensemble des volumes tampons 55. On remarque qu'il y a cinq volumes tampons 55, situés en arrière du plan de la carte, alors que l'isolateur 56 est dans ce plan. L'ensemble des volumes tampon 55 est relié à l'orifice 53 par l'intermédiaire d'un canal de communication 54.

5 Le compartiment de convergence 60 est assez volumineux d'où la présence d'un certain nombre de plots de rigidification 58 du film flexible, film qui est non représenté sur les figures.

10 A l'extrémité droite du compartiment de convergence 60 est présent un canal 66 appelé canal de sortie d'une partie de l'échantillon à analyser qui va être dirigé soit vers une autre partie de la carte 1 soit vers une autre carte comme cela est le cas sur la figure. Ainsi, le canal 66 remonte et aboutit à une vanne de sortie 67 elle-même en communication avec une sortie 65, par laquelle peut sortir une partie de l'échantillon à analyser selon F5.

permet la communication entre l'appareil 52 et l'ensemble des volumes tampons 55. On remarque qu'il y a cinq volumes tampons 55, situés en arrière du plan de la carte, alors que l'isolateur 56 est dans ce plan. L'ensemble des volumes tampon 55 est relié à l'orifice 53 par l'intermédiaire d'un canal de communication 54.

5 Le compartiment de convergence 60 est assez volumineux d'où la présence d'un certain nombre de plots de rigidification 58 du film flexible, film qui est non représenté sur les figures.

10 A l'extrémité droite du compartiment de convergence 60 est présent un canal 66 appelé canal de sortie d'une partie de l'échantillon à analyser qui va être dirigé soit vers une autre partie de la carte 1 soit vers une autre carte comme cela est le cas sur la figure. Ainsi, le canal 66 remonte et aboutit à une vanne de sortie 67 elle-même en communication avec une sortie 65, par laquelle peut sortir une partie de l'échantillon à analyser selon F5.

REFERENCES

1. Carte
2. Bord de la carte 1
3. Trottoir de la carte 1
- 5 4. Repère optique
5. Entrée de l'échantillon à analyser
6. Canal d'entrée de l'échantillon à analyser
7. Vanne d'entrée de l'échantillon à analyser
8. Séparateur de l'échantillon
- 10 9. Canal de transfert primaire du premier niveau de la carte 1
10. Compartiment de dénaturation ou de premier niveau
11. Moyen de drainage
12. Appareil pour casser les bulles
13. Orifice de communication entre l'appareil 12 et au moins un volume tampon 15
- 15 14. Canal de communication entre l'appareil 12 et au moins un volume tampon 15
15. Volume tampon
16. Plot de rigidification du film flexible
17. Canal de transfert secondaire du premier niveau de la carte 1
18. Vanne d'accès au deuxième niveau
- 20 19. Canal de transfert primaire du deuxième niveau de la carte 1
20. Compartiment de capture ou de deuxième niveau
21. Moyen de drainage
22. Appareil pour casser les bulles
23. Orifice de communication entre l'appareil 22 et au moins un volume tampon 25
- 25 24. Canal de communication entre l'appareil 22 et au moins un volume tampon 25
25. Volume tampon
26. Plot
27. Canal de transfert secondaire du deuxième niveau de la carte 1
28. Vanne d'accès au troisième niveau
- 30 29. Canal de transfert primaire du troisième niveau de la carte 1
30. Premier compartiment d'amplification du troisième niveau

- 31. Moyen de drainage
- 32. Appareil pour casser les bulles
- 33. Orifice de communication entre l'appareil 32 et au moins un volume tampon 35
- 34. Canal de communication entre l'appareil 32 et au moins un volume tampon 35
- 5 35. Volume tampon
- 36. Plot
- 37. Canal de transfert intermédiaire du troisième niveau de la carte 1
- 38. Vanne d'accès au second compartiment 40 du troisième niveau
- 39. Compartiment d'isolation thermique du premier niveau
- 10 40. Second compartiment d'amplification du troisième niveau
- 41. Moyen de drainage
- 42. Appareil pour casser les bulles
- 43. Orifice de communication entre l'appareil 42 et au moins un volume tampon 45
- 44. Canal de communication entre l'appareil 42 et au moins un volume tampon 45
- 15 45. Volume tampon
- 46. Plot
- 47. Canal de transfert secondaire du troisième niveau de la carte 1
- 48. Vanne d'accès au quatrième niveau
- 49. Canal de transfert primaire du quatrième niveau
- 20 50. Compartiment de lecture et de transfert du quatrième niveau
- 51. Moyen de drainage
- 52. Appareil pour casser les bulles
- 53. Orifice de communication entre l'appareil 52 et au moins un volume tampon 55
- 54. Canal de communication entre l'appareil 52 et au moins un volume tampon 55
- 25 55. Volume tampon
- 56. Isolateur du compartiment 50
- 57. Canal de transfert secondaire du quatrième niveau de la carte 1
- 58. Plot de rigidification du film flexible
- 59. Compartiment d'isolation thermique du deuxième niveau
- 30 60. Compartiment de convergence ou final
- 61. Entrée d'un fluide inerte pour déplacer l'échantillon à analyser ou laver

- 62. Canal d'entrée d'un fluide inerte
- 63. Vanne d'entrée d'un fluide inerte
- 64. Canal individuel de sortie du deuxième niveau de la carte 1
- 65. Sortie d'une partie de l'échantillon à analyser
- 5 66. Canal de sortie d'une partie de l'échantillon à analyser
- 67. Vanne de sortie de la carte 1
- 68. Vanne de sortie du deuxième niveau de la carte 1
- 69. Canal commun de sortie du deuxième niveau de la carte 1
- 70. Sortie associée au canal commun 69
- 10 A. Partie de la carte constituant le premier niveau de dénaturation
- B. Partie de la carte constituant le deuxième niveau de capture
- C. Partie de la carte constituant le troisième niveau d'amplification
- D. Partie de la carte constituant le quatrième niveau de lecture et de transfert
- F1. Entrée de l'échantillon à analyser
- 15 F2. Transferts des aliquotes de l'échantillon entre le premier et le second niveaux
- F3. Transferts des aliquotes de l'échantillon entre le second et le troisième niveaux
- F4. Transferts des aliquotes de l'échantillon entre le troisième et le quatrième niveaux
- F5. Transferts des aliquotes de l'échantillon entre le quatrième et le cinquième niveaux
- F6. Entrée d'un fluide inerte pour déplacer l'échantillon à analyser ou laver
- 20 F7. Sortie d'une partie de l'échantillon à analyser

REVENDICATIONS

1. Dispositif de mise en œuvre d'une carte d'analyse (1) au sein de laquelle des chaînes réactionnelles et des transferts de fluides sont réalisés sous l'effet de moyens de
5 contrôle internes à la carte (1); ladite carte (1) comporte au moins deux chaînes réactionnelles en parallèle, chaque chaîne étant constituée d'au moins deux transferts de fluides en série, le dispositif comporte au moins un actionneur par chaîne réactionnelle, et tous les actionneurs sont à une distance constante les uns des autres et
10 préférentiellement les actionneurs sont équidistants, caractérisé par le fait qu'il comporte des moyens d'avancement de la carte (1) par rapport aux actionneurs, et/ou qu'il comporte des moyens d'avancement desdits actionneurs par rapport à ladite carte (1).

2. Dispositif, selon la revendication 1, caractérisé par le fait que les actions des
15 actionneurs sur la carte (1) s'effectuent sensiblement perpendiculairement :
- à la surface de ladite carte (1), où les actionneurs agissent, et/ou
- aux mouvements de la carte (1) et de l'actionneur, l'un par rapport à l'autre.

3. Dispositif, selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé par le
20 fait que l'ensemble des actionneurs est monté sur une seule rampe, et que chaque actionneur peut être actionné indépendamment des autres.

4. Dispositif, selon la revendication 3, caractérisé par le fait que la rampe est
sensiblement rectiligne, sensiblement perpendiculaire aux mouvements des actionneurs,
25 selon la revendication 3, et/ou sensiblement perpendiculaire aux mouvements de la carte et/ou du dispositif par rapport à la carte.

5. Carte d'analyse mise en œuvre par le dispositif, selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée par le fait qu'elle comporte au moins quatre moyens
30 de contrôle d'au moins deux chaînes réactionnelles parallèles, chaque chaîne ayant au moins deux moyens de contrôle des transferts de fluides en série.

6. Carte, selon la revendication 5, caractérisé par le fait que l'implantation des moyens de contrôle d'une même chaîne réactionnelle est sensiblement rectiligne, et que l'implantation des moyens de contrôle de transferts de fluides, associés à une position
5 de la rampe, selon l'une quelconque des revendications 3 ou 4, est identique à l'implantation des moyens de contrôle associés à une autre position de ladite rampe.

7. Carte, selon l'une quelconque des revendications 5 ou 6, dans laquelle chaque chaîne réactionnelle comprenant au moins un compartiment de départ, un compartiment
10 d'arrivée, un canal fluide reliant les deux compartiments, une vanne faisant office de moyen de contrôle positionnée sur ledit canal fluide, ladite vanne permettant de contrôler sur ledit canal, un flux fluide généré par un moyen de transfert, caractérisée par le fait que la disposition des vannes sur la carte d'analyse (1) permet le passage dudit flux fluide entre le compartiment de départ et le compartiment
15 d'arrivée simultanément dans l'ensemble des chaînes réactionnelles.

8. Carte d'analyse, selon la revendication 7, caractérisée par le fait que les vannes sont disposées selon un axe sensiblement rectiligne et à une distance constante les unes des autres, préférentiellement les vannes sont équidistantes.

20

9. Carte d'analyse, selon la revendication 8, caractérisée par le fait que l'axe est perpendiculaire à un coté de la carte d'analyse (1).

10. Carte d'analyse, selon l'une quelconque des revendications 7 à 9, caractérisée par le fait que chaque vanne est constituée d'au moins un moyen qui peut
25 être déformé et entraîner la fermeture directement ou indirectement du canal, tel qu'un film flexible recouvrant tout ou partie de la face supérieure et/ou inférieure de la carte d'analyse.

30 11. Carte d'analyse, selon l'une quelconque des revendications 7 à 10, caractérisée par le fait qu'au moins un des compartiments est associé à au moins un

volume tampon, et que le volume tampon est situé sur la face opposée de la carte d'analyse par rapport au compartiment qui lui est associé.

12. Carte d'analyse, selon l'une quelconque des revendications 5 à 11,
5 caractérisée par le fait que chaque compartiment qui contient au moins un réactif, devant être mis en contact avec l'échantillon ou un aliquote de cet échantillon, comporte des moyens de maintien en position d'une pastille, constituée d'un agglomérat du ou des réactifs, le moyen de maintien en position étant à distance du fond dudit compartiment.

10

13. Procédé mettant en œuvre le dispositif, selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, et la carte (1), selon l'une quelconque des revendications 5 à 12, caractérisé en ce qu'il consiste à effectuer les étapes suivantes :

- générer une variation de pression au sein de ladite carte (1) par rapport à l'extérieur, et
15 préférentiellement une dépression,
- introduire au moins un échantillon à analyser dans la carte (1),
- faire transiter chaque échantillon ou aliquote d'échantillon en vue de l'analyse, et
- faire sortir de la ou conserver dans ladite carte (1) une partie de chaque échantillon introduit.

20

14. Procédé, selon la revendication 13, caractérisé en ce que l'analyse consiste à effectuer les opérations suivantes :

- dénaturation les ADN et/ou ARN,
- capture des ADN et/ou ARN sur des particules magnétiques,
- 25 - amplification desdits ADN et/ou ARN, et
- lecture de chaque échantillon ou aliquote d'échantillon en vue de savoir si l'amplification a eu lieu.

15. Procédé, selon la revendication 14, caractérisé en ce que l'analyse consiste
30 préalablement à effectuer une extraction, par lyse cellulaire des cellules contenues dans un échantillon prélevé.

16. Procédé, selon la revendication 15, caractérisé en ce que l'analyse consiste préalablement à la dénaturation et après l'extraction, à effectuer une purification de l'échantillon extrait.

5

17. Procédé, selon l'une quelconque des revendications 14 à 16, caractérisé en ce que l'analyse consiste après l'amplification à analyser la nature des transcrits par hybridation sur une biopuce.

10

18. Procédé, selon l'une quelconque des revendications 13 à 17, caractérisé en ce que durant l'analyse, la carte fonctionne en position inclinée ou verticale.

15

19. Procédé, selon l'une quelconque des revendications 13 ou 18, caractérisé par le fait que la carte d'analyse se déplace pendant les différentes étapes et/ou opérations de manière séquentielle.

20

20. Procédé, selon la revendication 19, caractérisé en ce que la carte se déplace suivant deux axes perpendiculaires pour mettre en regard les vannes et les moyens d'actionnement des vannes.

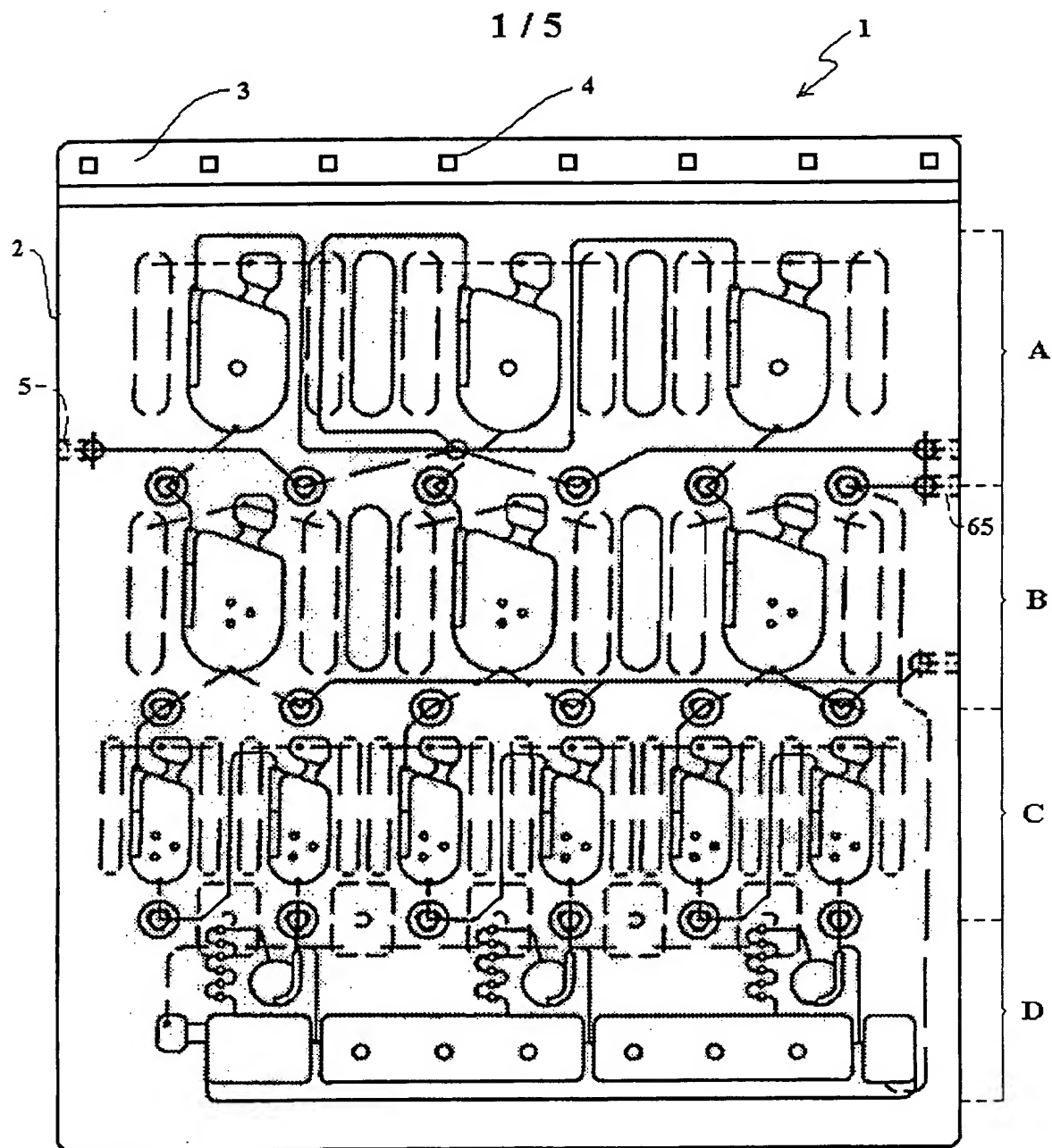
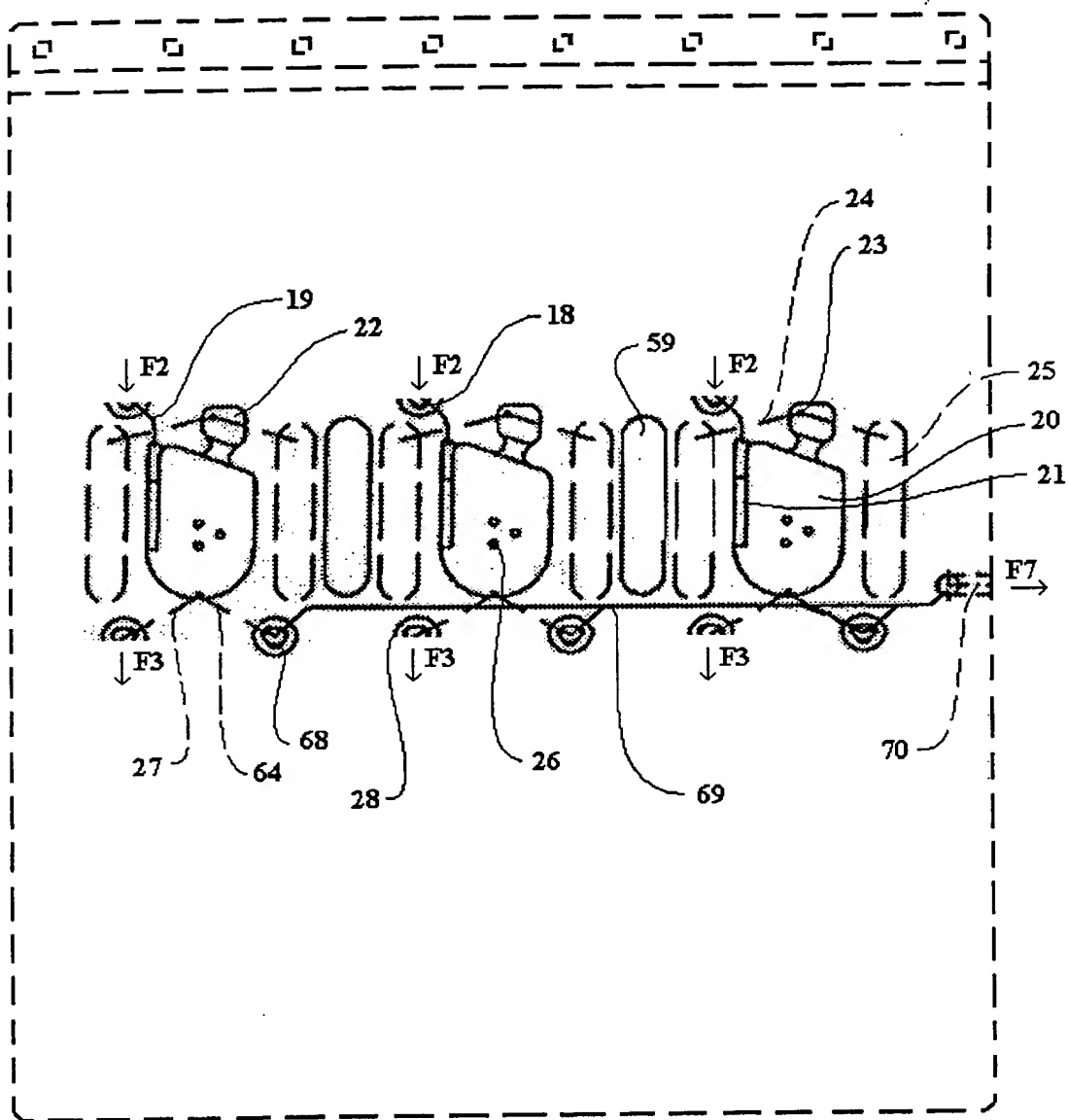
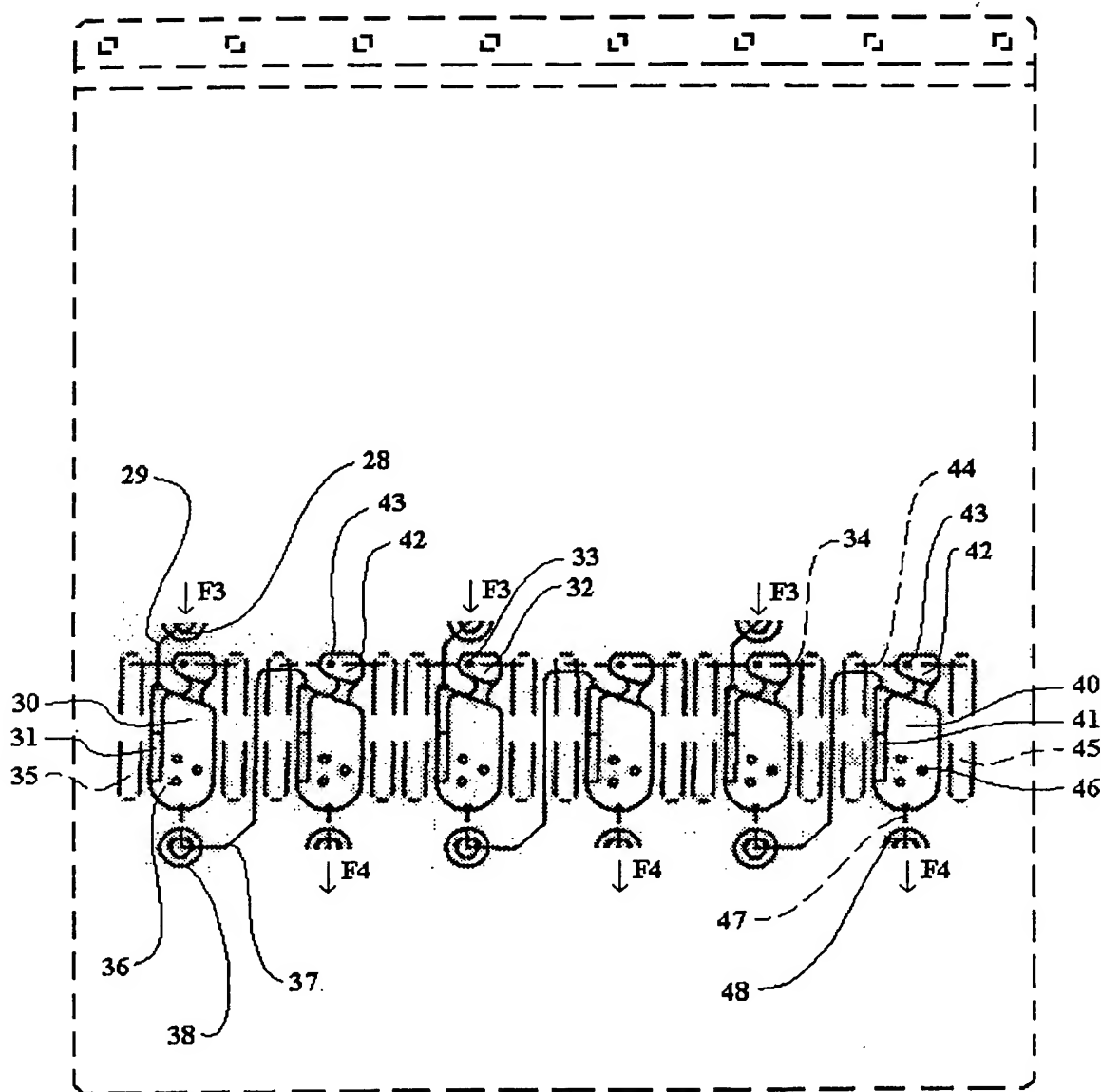


Fig. 1

3 / 5

**Fig. 3**

4 / 5

**Fig. 4**

5 / 5

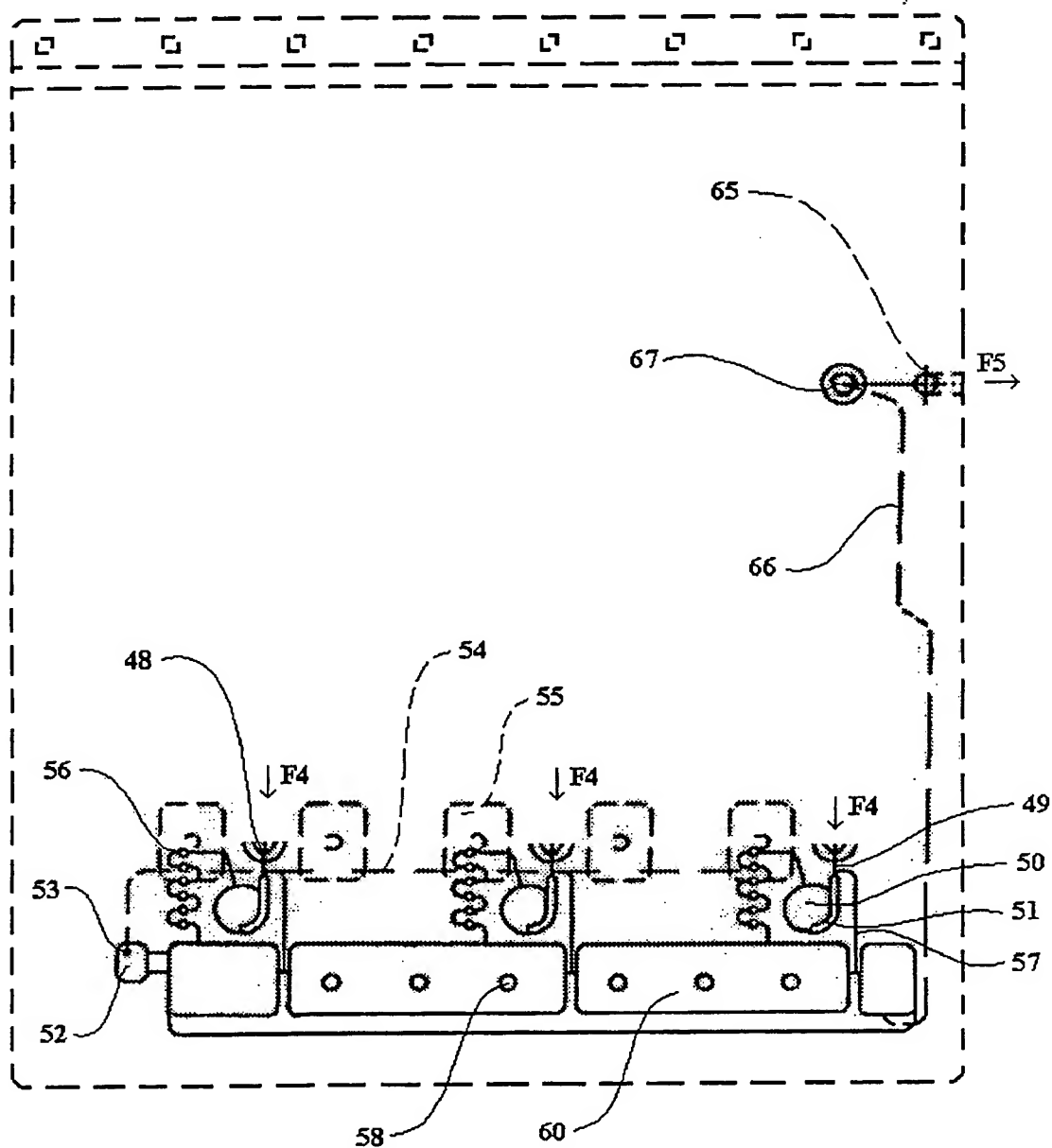


Fig. 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/01718

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 B01L3/00 C12Q1/68

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 B01L G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 863 502 A (SOUTHGATE PETER DAVID ET AL) 26 January 1999 (1999-01-26) cited in the application column 14, line 30 - line 44; figures 3,4 column 17, line 42 - line 64; figure 8A column 33, line 27 - line 34	1,5,13
Y	EP 0 402 994 A (EASTMAN KODAK CO) 19 December 1990 (1990-12-19) column 4, line 30 -column 5, line 52; figures 1,2 column 6, line 45 -column 7, line 30; figures 1,2	1,5,13
A	US 5 863 801 A (SOUTHGATE PETER DAVID ET AL) 26 January 1999 (1999-01-26)	1,5,13
A	column 16, line 8 - line 24 column 21, line 10 - line 58; figure 9	12
	--- -/-- ---	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 October 2000

Date of mailing of the international search report

16/10/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Hocquet, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 00/01718

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 390 499 A (CURTIS HUNTINGTON W ET AL) 28 June 1983 (1983-06-28) column 7, line 13 -column 8, line 9; figure 3	1
A	US 5 660 370 A (WEBSTER MILO E) 26 August 1997 (1997-08-26) column 8, line 25 - line 65; figures 11,14	1
A	US 5 856 174 A (FODOR STEPHEN P A ET AL) 5 January 1999 (1999-01-05) column 16, line 65 -column 17, line 16; figure 2B column 17, line 50 -column 18, line 45; figure 3	1,5,13
A	column 21, line 53 -column 23, line 26; figure 6 column 28, line 3 - line 23 column 29, line 64 -column 30, line 15 column 31, line 1 - line 7; figure 6	13
A	ZDEBLICK ET AL.: "thermopneumatically actuated microvalves and integrated electrofluidic circuits" SOLID-STATE SENSOR AND ACTUATOR WORKSHOP, 13 - 16 June 1994, pages 251-255, XP000889674 usa page 254, column 2, paragraph 4 -page 255, column 1, paragraph 1; figure 8	1,5
A	EP 0 875 291 A (BIO MERIEUX VITEK INC) 4 November 1998 (1998-11-04) column 20, line 46 -column 21, line 27; figures 41-45 column 22, line 4 -column 23, line 35; figures 46,47	1,6,14
A	US 4 607 526 A (BACHENHEIMER BERNARD O ET AL) 26 August 1986 (1986-08-26) column 5, line 31 - line 56; figures 2,3	1,6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/01718

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5863502 A	26-01-1999	AU 1825197 A WO 9727324 A	20-08-1997 31-07-1997
EP 0402994 A	19-12-1990	US 5089233 A CA 1329698 A CA 2016981 A,C CA 2016982 A,C DE 69014423 D DE 69014423 T DE 69015006 D DE 69015006 T DE 69030122 D DE 69030122 T EP 0402995 A EP 0606961 A HK 134995 A JP 3019700 A JP 3089939 A KR 152656 B SG 16695 G US 5460780 A	18-02-1992 24-05-1994 12-12-1990 12-12-1990 12-01-1995 07-09-1995 26-01-1995 03-08-1995 10-04-1997 10-07-1997 19-12-1990 20-07-1994 01-09-1995 28-01-1991 15-04-1991 01-10-1998 18-08-1995 24-10-1995
US 5863801 A	26-01-1999	AU 3232197 A WO 9747967 A	07-01-1998 18-12-1997
US 4390499 A	28-06-1983	NONE	
US 5660370 A	26-08-1997	NONE	
US 5856174 A	05-01-1999	AU 6404996 A EP 0843734 A JP 11509094 T WO 9702357 A US 6043080 A US 5922591 A	05-02-1997 27-05-1998 17-08-1999 23-01-1997 28-03-2000 13-07-1999
EP 0875291 A	04-11-1998	US 5786182 A US 5989499 A AU 5706999 A AU 709647 B AU 6370198 A BR 9801509 A CA 2234183 A JP 11341975 A JP 2942242 B JP 11004678 A	28-07-1998 23-11-1999 23-12-1999 02-09-1999 05-11-1998 11-01-2000 02-11-1998 14-12-1999 30-08-1999 12-01-1999
US 4607526 A	26-08-1986	CA 1253413 A JP 61155838 A	02-05-1989 15-07-1986

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Inde Internationale No
PCT/FR 00/01718

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 B01L3/00 C12Q1/68

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 B01L G01N

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 5 863 502 A (SOUTHGATE PETER DAVID ET AL) 26 janvier 1999 (1999-01-26) cité dans la demande colonne 14, ligne 30 - ligne 44; figures 3,4 colonne 17, ligne 42 - ligne 64; figure 8A colonne 33, ligne 27 - ligne 34 ---	1,5,13
Y	EP 0 402 994 A (EASTMAN KODAK CO) 19 décembre 1990 (1990-12-19) colonne 4, ligne 30 - colonne 5, ligne 52; figures 1,2 colonne 6, ligne 45 - colonne 7, ligne 30; figures 1,2 --- -/-	1,5,13

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

6 octobre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

16/10/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Hocquet, A

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D nde internationale No
PCT/FR 00/01718

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 5 863 801 A (SOUTHGATE PETER DAVID ET AL) 26 janvier 1999 (1999-01-26) colonne 16, ligne 8 - ligne 24 colonne 21, ligne 10 - ligne 58; figure 9	1,5,13
A	US 4 390 499 A (CURTIS HUNTINGTON W ET AL) 28 juin 1983 (1983-06-28) colonne 7, ligne 13 -colonne 8, ligne 9; figure 3	12
A	US 5 660 370 A (WEBSTER MILO E) 26 août 1997 (1997-08-26) colonne 8, ligne 25 - ligne 65; figures 11,14	1
A	US 5 856 174 A (FODOR STEPHEN P A ET AL) 5 janvier 1999 (1999-01-05) colonne 16, ligne 65 -colonne 17, ligne 16; figure 2B colonne 17, ligne 50 -colonne 18, ligne 45; figure 3	1,5,13
A	colonne 21, ligne 53 -colonne 23, ligne 26; figure 6 colonne 28, ligne 3 - ligne 23 colonne 29, ligne 64 -colonne 30, ligne 15 colonne 31, ligne 1 - ligne 7; figure 6	13
A	ZDEBLICK ET AL.: "thermopneumatically actuated microvalves and integrated electrofluidic circuits" SOLID-STATE SENSOR AND ACTUATOR WORKSHOP, 13 - 16 juin 1994, pages 251-255, XP000889674 usa page 254, colonne 2, alinéa 4 -page 255, colonne 1, alinéa 1; figure 8	1,5
A	EP 0 875 291 A (BIO MERIEUX VITEK INC) 4 novembre 1998 (1998-11-04) colonne 20, ligne 46 -colonne 21, ligne 27; figures 41-45 colonne 22, ligne 4 -colonne 23, ligne 35; figures 46,47	1,6,14
A	US 4 607 526 A (BACHENHEIMER BERNARD O ET AL) 26 août 1986 (1986-08-26) colonne 5, ligne 31 - ligne 56; figures 2,3	1,6

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

C indice internationale No

PCT/FR 00/01718

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
US 5863502	A	26-01-1999	AU	1825197 A	20-08-1997
			WO	9727324 A	31-07-1997
EP 0402994	A	19-12-1990	US	5089233 A	18-02-1992
			CA	1329698 A	24-05-1994
			CA	2016981 A,C	12-12-1990
			CA	2016982 A,C	12-12-1990
			DE	69014423 D	12-01-1995
			DE	69014423 T	07-09-1995
			DE	69015006 D	26-01-1995
			DE	69015006 T	03-08-1995
			DE	69030122 D	10-04-1997
			DE	69030122 T	10-07-1997
			EP	0402995 A	19-12-1990
			EP	0606961 A	20-07-1994
			HK	134995 A	01-09-1995
			JP	3019700 A	28-01-1991
			JP	3089939 A	15-04-1991
			KR	152656 B	01-10-1998
			SG	16695 G	18-08-1995
			US	5460780 A	24-10-1995
US 5863801	A	26-01-1999	AU	3232197 A	07-01-1998
			WO	9747967 A	18-12-1997
US 4390499	A	28-06-1983	AUCUN		
US 5660370	A	26-08-1997	AUCUN		
US 5856174	A	05-01-1999	AU	6404996 A	05-02-1997
			EP	0843734 A	27-05-1998
			JP	11509094 T	17-08-1999
			WO	9702357 A	23-01-1997
			US	6043080 A	28-03-2000
			US	5922591 A	13-07-1999
EP 0875291	A	04-11-1998	US	5786182 A	28-07-1998
			US	5989499 A	23-11-1999
			AU	5706999 A	23-12-1999
			AU	709647 B	02-09-1999
			AU	6370198 A	05-11-1998
			BR	9801509 A	11-01-2000
			CA	2234183 A	02-11-1998
			JP	11341975 A	14-12-1999
			JP	2942242 B	30-08-1999
			JP	11004678 A	12-01-1999
US 4607526	A	26-08-1986	CA	1253413 A	02-05-1989
			JP	61155838 A	15-07-1986